ALCALOIDES DU GROUPE DE L'INDOLE - PREPARATION ET REACTIVITE DE LA CHLORO-16 DEHYDRO-1 TABERSONINE

par Christian P I E R R O N

(Mémoire de Thèse de Doctorat és-Sciences devant être soutenue en novembre 1970 devant la Faculté des Sciences de REIMS - Enregistrée au CNRS sous le N° AO 5089)

(Manuscrit déposé aux Annales Scientifiques de l'Association Régionale pour la Recherche Scientifique le 20. 10. 1970)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Alcaloïdes du groupe de l'indole - Préparation et réactivité de la chloro-16 dehydro-1 tabersonine

par Christian PIERRON (*) (1) (2, 3).

I N T R O D U C T I O N

Le système hétérocyclique de l'indole 1 subit aisément des additions électrophiles sur le carbone 3 (Tableau I):

- les acides provoquent principalement la protonation en 3 pour engendrer un indoléninium ou 3H-indole 2a (4)

- le tétracétate de plomb conduit à des acétoxyindolénines 2b (5

- l'hypochlorite de tertiobutyle forme des chloroindolénines 2c (6).

Ces composés, acétoxy et chloroindolénines sont, comme l'ont montré TAYLOR et DOLBY, des molécules très réactives.

Leur formation s'interprête en considérant l'indole comme une anilino-ènamine fixant un réactif électrophile en β de l'azote.

Parmi les alcaloïdes du groupe de l'indole, un autre enchaînement anilino-ènamine est assez fréquemment rencontré : il s'agit des ∝ méthylène-indolines 3. On sait qu'un tel enchaînement subit en milieu acide la protonation sur le carbone insaturé en β de l'azote, pour former l'indoléninium 4a (7). On pouvait prévoir que d'autres réactifs électrophiles se fixent également sur ce carbone, et notamment :

- le tétracétate de plomb, pour former les acétoxyindolénines 4b ; cette réaction est en cours d'étude au Laboratoire,

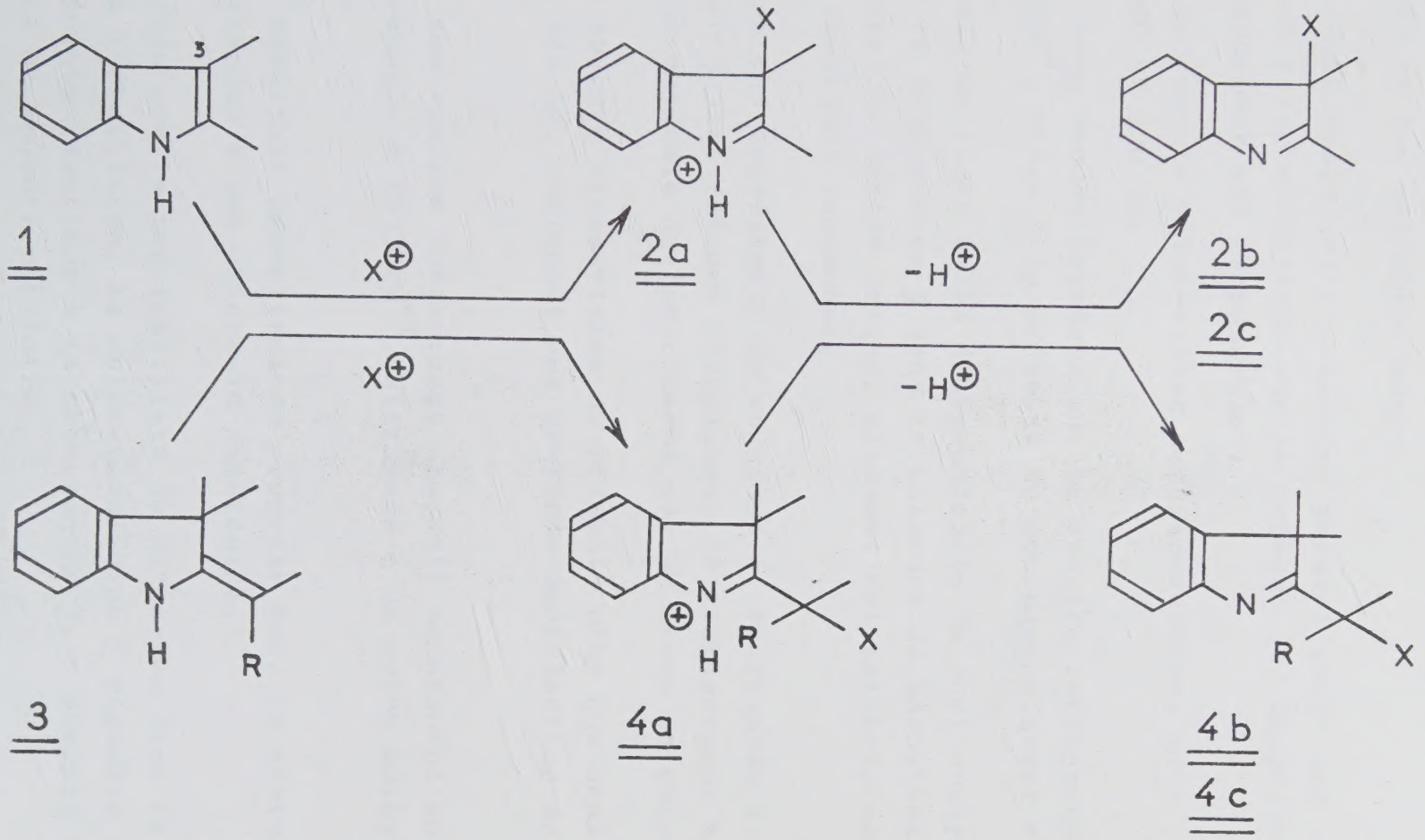
- l'hypochlorite de tertiobutyle, pour former les chloroindolénines 4c.

Le présent travail décrit la préparation d'une chloroindolénine telle que 4c. Il s'agit, ici aussi, d'une molécule très plastique, et quelques aspects de sa réactivité seront présentés.

(*) Groupe de Recherche sur les Substances Naturelles (Professeur LE MEN, Directeur) - Laboratoire de Transformations et Synthèse (Professeur LEVY) - U.E.R. de Pharmacie, 51, rue Cognacq-Jay, REIMS.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

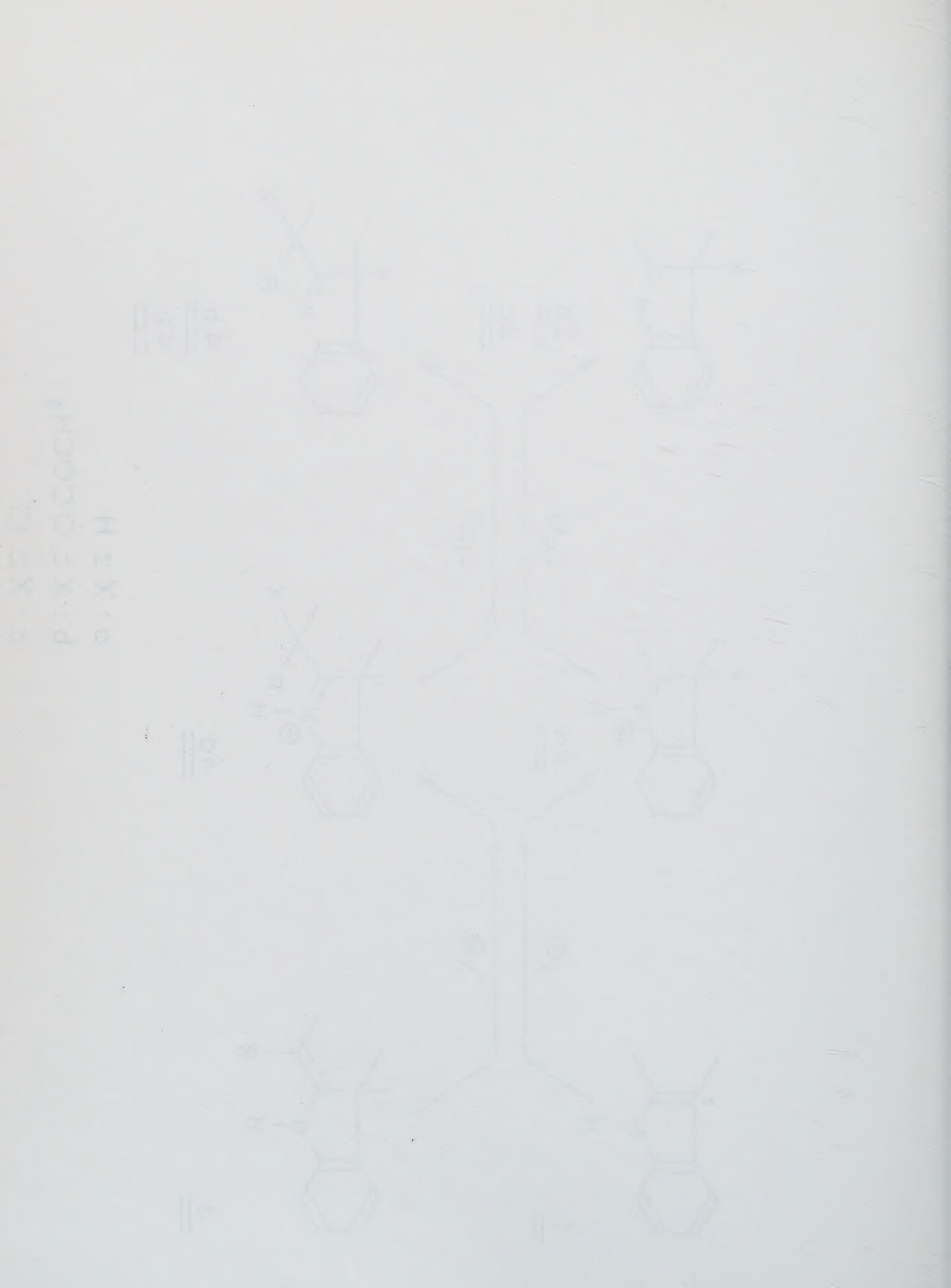
https://archive.org/details/IA41542728_0029



a : X = H

b : X = $OCOCH_3$

c : X = Cl



. CHLOROINDOLENINE 6: PREPARATION; STRUCTURE. (Tableau II)

La matière première utilisée dans cette étude est la (-)tabersonine 5 (8), isolée par JANOT et LE MEN de l'Amsonia tabernaemontana et dont la structure a été établie par ces auteurs, avec Mme PLAT, et DJRASSI et ses collaborateurs.

L'enchaînement anilino-ènamine présent porte par surcroît un groupement ester méthylique sur le carbone 16. Rappelons ici que cet enchaînement est responsable :

- d'un spectre ultra-violet caractéristique, avec 3 maximums à 220, 300 et 330 nm,

- de deux bandes intenses sur le spectre infra-rouge, à 1660 et 1600 cm^{-1}, liées à la présence du groupement ester $\alpha\beta$ insaturé.

Lorsqu'un léger excès d'hypochlorite de tertiobutyle est ajouté à la tabersonine 5 dans le chlorure de méthylène à basse température, un dérivé unique, aisément cristallisé, est obtenu avec un excellent rendement.

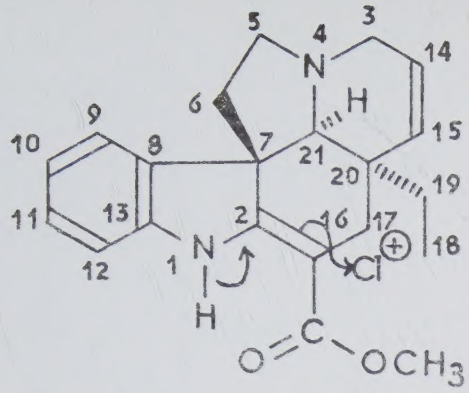
L'analyse centésimale de ce composé, confrontée avec son spectre de masse, indique globalement le remplacement d'un hydrogène de la molécule de tabersonine par un atome de chlore.

Son spectre ultra-violet ne présente plus que deux maximums, à 228 et 284 nm, indiquant une profonde modification du chromophore initial.

Sur son spectre infra-rouge apparaît maintenant une seule bande carbonyle à 1735 cm^{-1}, attribuée à un ester méthylique non conjugué.

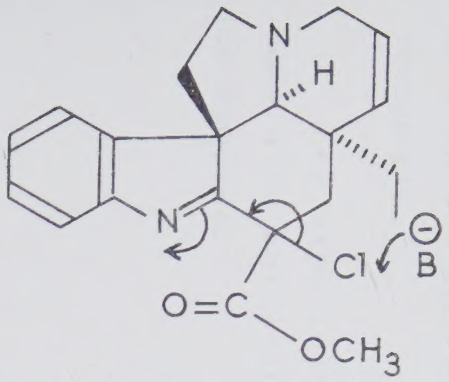
Ces résultats permettent de proposer pour ce dérivé la structure 6 attendue d'une chloro-16 indolénine.

Traitée par le tertiobutylate de potassium dans le benzène anhydre à l'ébullition, la chloroindolénine 6 régénère un composé en tous points identique à la tabersonine 5, y compris la valeur et le sens du pouvoir rotatoire.



ClO^tBu →

← K^tBuO

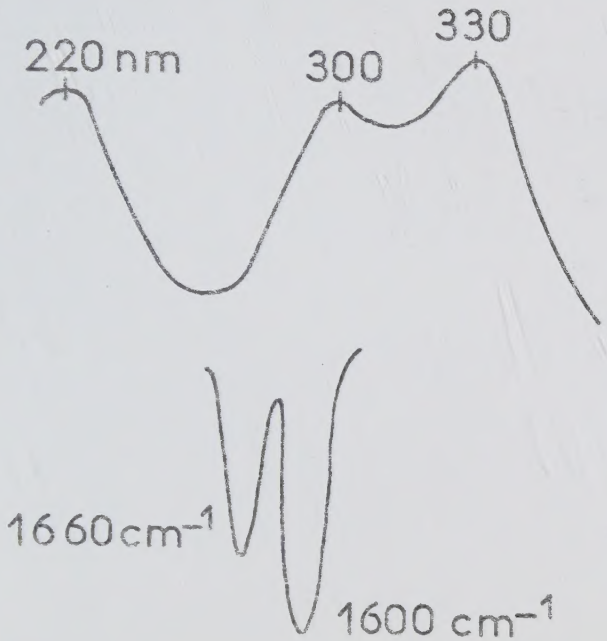


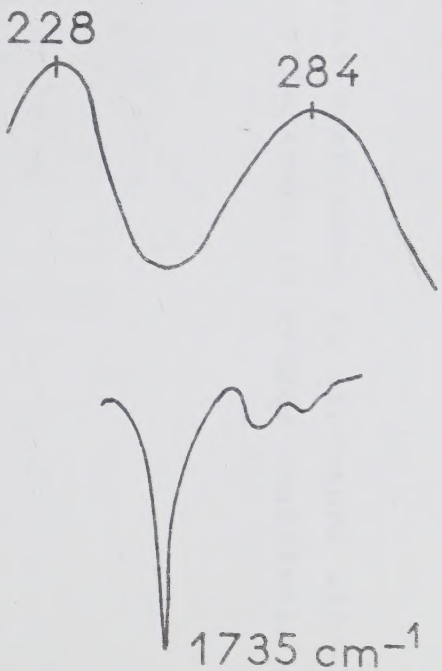
5 (-) TABERSONINE

$C_{21}H_{24}O_2N_2$

6 CHLOROINDOLENINE

$C_{21}H_{23}O_2N_2Cl$





On peut noter que cette réaction, inverse de la formation de la chloroindolénine à partir de la tabersonine, nécessite le départ de l'équivalent d'un chlore ⊕ , sous forme d'hypochlorite de tertiobutyle.

Les expériences qui suivent confirment la structure attribuée à la chloroindolénine 6, illustrent la grande réactivité de ce composé.

On décrira successivement :

- l'action des alcools,
- l'action d'un mélange eau-tétrahydrofuranne,
- l'action d'un acide minéral dilué

sur la chloroindolénine 6.

Ces réactifs provoquent des fragmentations, éventuellement accompagnées de recyclisations, ce qui modifie profondément le squelette initial de la molécule.

ACTION DES ALCOOLS SUR LA CHLOROINDOLENINE 6

L'action des alcools sera tout d'abord présentée :

-La solution de la chloroindolénine 6 dans le méthanol, portée à ébullition sous azote pendant 5 minutes seulement, puis évaporée sous pression réduite fournit un produit soluble dans l'eau : les substances basiques passent en solution aqueuse sous forme de chlorhydrate, ce qui indique que le chlore en position 16 s'élimine maintenant à l'état de Cl^-.

L'alcalinisation de la solution aqueuse, suivie d'extraction, fournit trois composés, qui seront appelés AM, BM, CM.

Tous trois possèdent des spectres U.V. indoliques.

a. STRUCTURE DES DERIVES DE TYPE VINCADINE (TABLEAU III)

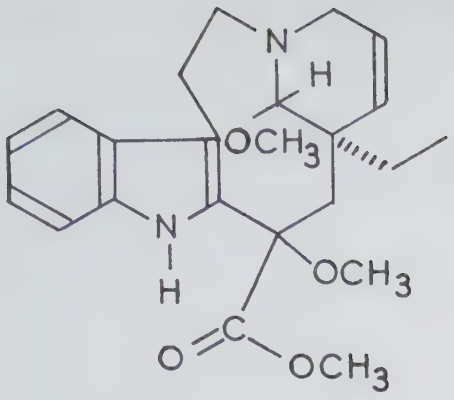
La structure du composé AM, le moins polaire, sera précisée dans quelques instants.

Le composé BM, de polarité poyenne, présente, lui, sur son spectre infra-rouge, une bande carbonyle à 1725 cm^{-1}.

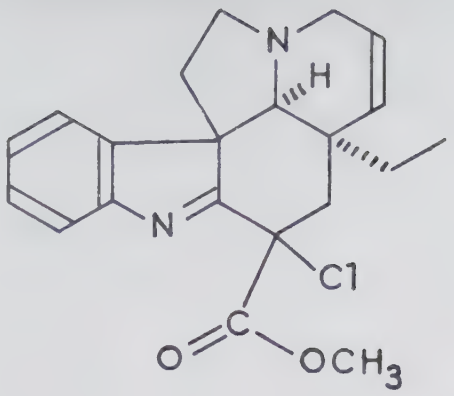
Sur son spectre de résonance magnétique nucléaire apparaissent les signaux de trois groupements méthoxyle, l'un à 3,59 ppm, les deux autres confondus à 3,43 ppm, et un singulet de 1 proton à 4,75 ppm.

Sa formule globale se déduit de celle de la chloroindolénine 6 par :

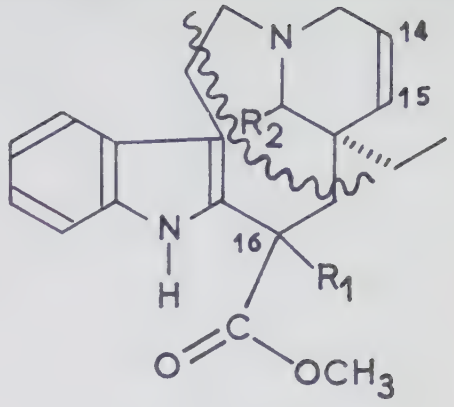
.../...



7 (BM)



6

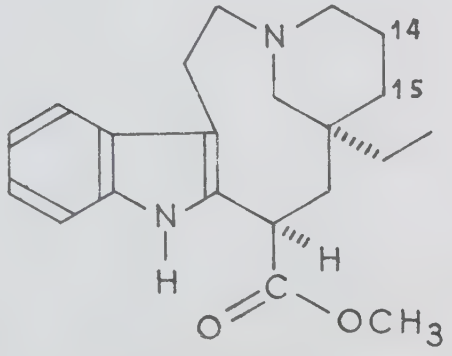


	R_1	R_2
7 (BM)	OCH_3	OCH_3
8 (CM)	OH	OCH_3
9 (BE)	OC_2H_5	OC_2H_5
10 (CE)	OH	OC_2H_5
11 (BEM)	OCH_3	OC_2H_5

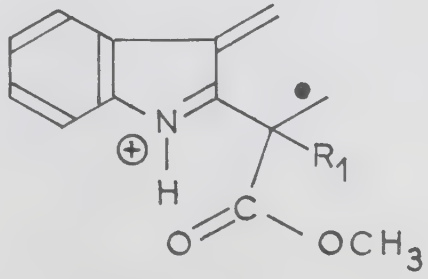
(AM) ← CH_3OH → 7 (BM), 8 (CM)

(AE) ← C_2H_5OH → 9 (BE), 10 (CE)

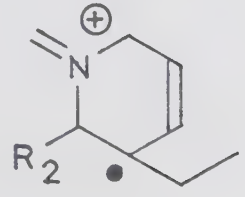
1) C_2H_5OH, 2) CH_3OH → 11 (BEM)



VINCADINE



a



b

- l'addition d'une molécule de méthanol
- la substitution du chlore par un méthoxyle OCH_3.

Enfin, son spectre de masse permet de lui attribuer en toute certitude la structure 7 : la fragmentation est très comparable à celle d'un composé naturel, la vincadine (9), et conduit notamment aux deux ions caractéristiques a et b. Le composé 7 peut alors être appelé diméthoxy-16,21 déhydro-14-15 vincadine.

Des raisonnements identiques montrent que le composé CM est l'hydroxy-16 méthoxy 21 déhydro-14,15 vincadine.

Traitée par l'éthanol dans les mêmes conditions réactionnelles la chloroindolénine 6 fournit parallèlement

- un composé AE, peu polaire,
- le composé BE, diéthoxy-16,21 déhydro-14,15 vincadine, de formule 9,
- le composé CE, hydroxy-16 éthoxy-21 déhydro-14,15 vincadine, de formule 10.

Enfin, des traitements successifs de la chloroindolénine 6 par l'éthanol, puis par le méthanol, fournissent notamment la méthoxy-16 éthoxy 21 déhydro-14,15 vincadine 11.

B. STRUCTURE DES DERIVES "AM" et "AE" (Tableau IV)

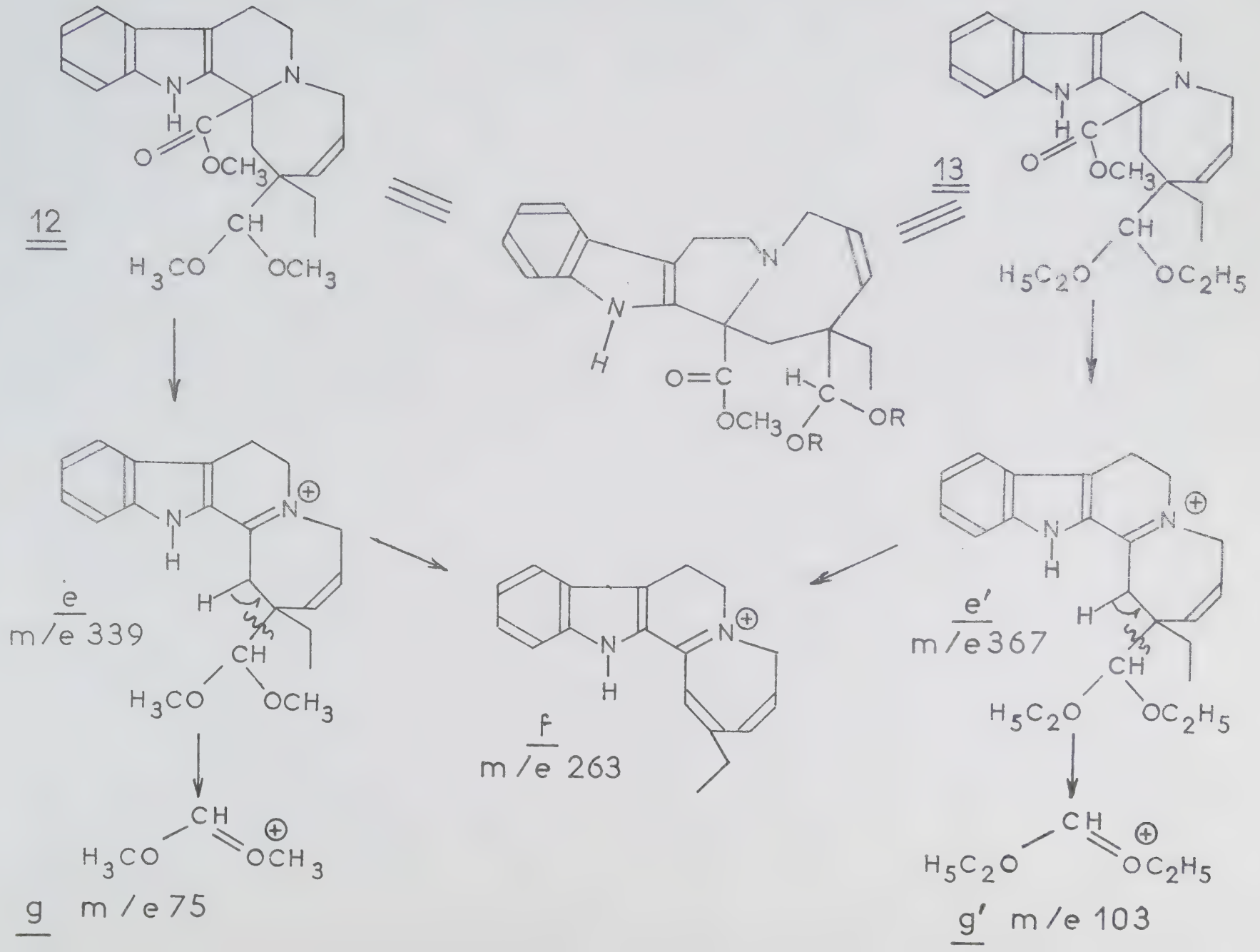
Nous envisageons maintenant la structure des composés peu polaires AM et AE, obtenus en même temps que les précédents, dans le méthanol et dans l'éthanol respectivement.

Ce sont encore des indoles, ayant conservé un groupement ester méthylique non conjugué, et portant par surcroît deux groupements alcoxy engagés dans un acétal d'aldéhyde.

Les structures 12 et 13 sont proposées respectivement pour ces deux dérivés. Leur fragmentation en spectrométrie de masse est résumée sur le tableau [illegible]. La perte aisée du groupement ester méthylique, conduisant aux ions e et e', est à rapprocher de la formation des ions M-1 classiquement observée lors de la fragmen-

.../...

TABLEAU IV



tation des tétrahydro β-carbolines. Les ions e et e' donnent naissance respectivement aux ions g, m/e 75, et g' m/e 103, caractéristiques d'un groupement acétal d'aldéhyde, et à l'ion commun f, stabilisé par conjugaison.

C. MECANISME (Tableau V)

Le mécanisme de dégradation de la chloroindolénine 6 dans les alcools peut maintenant être abordé, en étudiant par exemple l'action de méthanol :

- Par une fragmentation devenue classique depuis les travaux de G.F. SMITH (10), la chloroindolénine 6 engendre l'iminium 14, qui additionne un ion méthylate sur le carbone 21 pour former l'intermédiaire 15. Ce dernier peut subir la substitution du chlore par un second méthoxyle pour fournir le composé "BM" 7, diméthoxy-16,21. La substitution du chlore de 15 par un hydroxyle, ou encore une hydrolyse partielle lors de l'extraction rationalise la formation du dérivé 8, hydroxy-16 méthoxy-21.

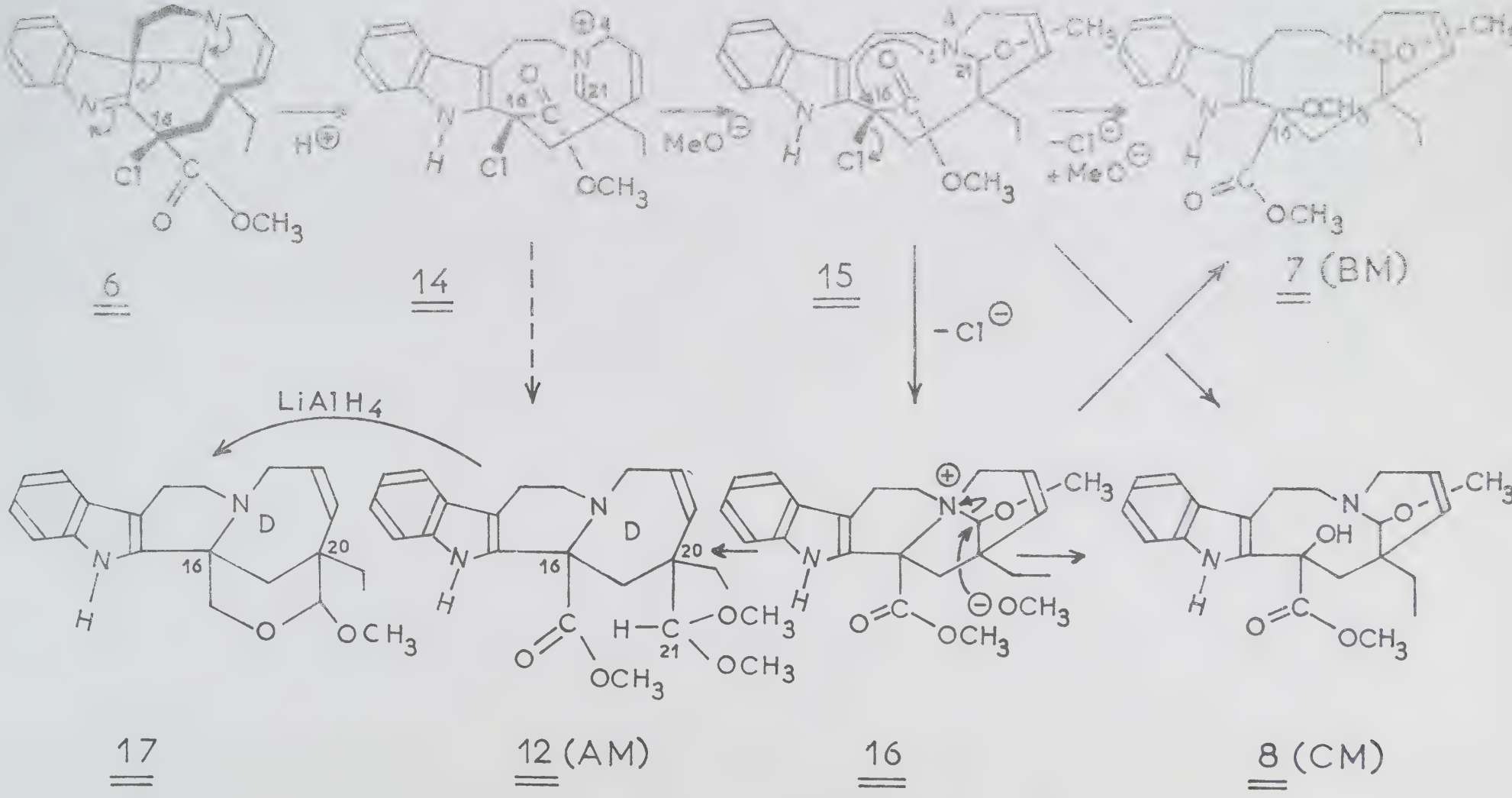
La formation de l'acétal 12 résulte formellement de l'hydrolyse de la liaison iminium 4-21 dans l'intermédiaire 14, de l'acétalisation du groupement aldéhyde potentiel ainsi libéré, et de la refermeture de la liaison 4-16 avec élimination du chlore.

Une réaction quelque peu inattendue permet de connaître la configuration de ce composé 12, et de préciser le mécanisme de sa formation : la réduction du composé 12 au moyen de l'hydrure d'aluminium-lithium fournit un dérivé auquel est attribuée la structure 17, basée sur ses caractéristiques spectrales. Le groupement alcool primaire formé à partir de l'ester participe à une transacétalisation (intramoléculaire) pour engendrer le cycle tétrahydropyrannique. Or, l'étude des modèles montre qu'une telle cyclisation n'est possible que si les groupements portés par les carbones 16 et 20 sont cis par rapport au cycle D. Comme la configuration du carbone 20 n'a pas été affectée par ces transformations, la formule 12 représente la configuration absolue du dérivé considéré.

.../...

TABLEAU V

ACTION DES ALCOOLS SUR LA CHLOROINDOLÉNINE 6



6 — 14 — 15 — 7 (BM)

17 — 12 (AM) — 16 — 8 (CM)

Ce résultat permet d'émettre une hypothèse sur la configuration en 16 de la choroindolénine 6 : on sait que la forme protonée de la tabersonine porte un hydrogène en 16 (11). Le chlore de la chloroindolénine 6 aurait également l'orientation 16 . L'intermédiaire 15 subirait une cyclisation transannulaire avec élimination du chlore et inversion du carbone 16, pour former le sel d'immonium quaternaire 16, qu'une attaque par un méthylate transformerait en l'acétal 12. De telles transformations conduisent en effet à la configuration cis, par rapport au cycle D, des groupements portés par les carbones 16 et 20 dans le composé 12.

(On peut noter que l'intermédiaire 16 peut également être un précurseur des dérivés 7 et 8).

V. ACTION D'UN MELANGE EAU-TETRAHYDROFURANNE SUR LA CHLOROINDOLENINE 6

(Tableau VI)

Ces réactions montrent l'extrême labilité du chlore dans la chloroindolénine 6, et nous espérions transformer ce composé en une hydroxy-16 indolénine.

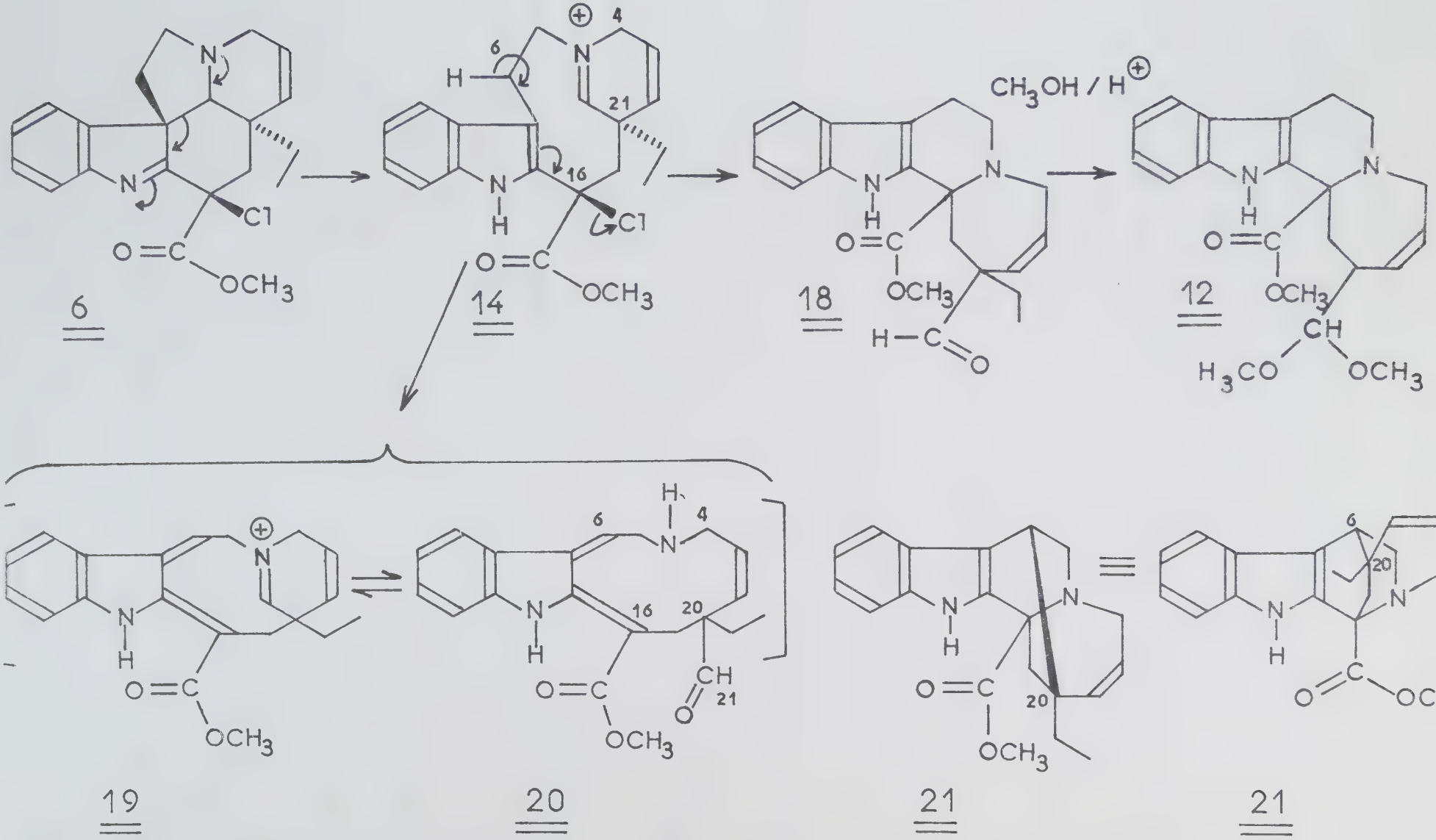
C'est dans ce but que la chloroindolénine 6 a été chauffée en solution dans un mélange d'eau et de tétrahydrofuranne. L'hydroxy-indolénine attendue n'est pas formée au cours de cette réaction, mais deux composés indoliques nouveaux sont isolés.

Le produit minoritaire de la réaction n'est autre que l'aldéhyde 18, formé par un mécanisme comparable au précédent. L'action du méthanol chlorhydrique transforme d'ailleurs cet aldéhyde en un dérivé en tous points identique à l'acétal 12.

La structure du produit majoritaire, obtenu avec un rendement de 80 % s'avère plus difficile à établir. Par rapport à l'aldéhyde 18, il a perdu les éléments du formaldéhyde et ne comporte pas de double liaison supplémentaire. Ceci suggère l'élimination du carbone 21, accompagnée d'une cyclisation.

Nous envisageons actuellement pour ce composé l'hypothèse de structure 21 : la cyclisation 6-20 serait rendue possible par l'élimination d'un proton en position 6 dans un intermédiaire tel que 14, mais il est certain que le départ de formaldéhyde reste difficile à rationaliser.

ACTION DE L'EAU + TETRAHYDROFURANNE SUR LA CHLOROINDOLÉNINE



[illegible] DE L'ACIDE SULFURIQUE DILUE SUR LA CHLOROINDOLENINE 6 (Tableau VII)

Un dernier aspect de la réactivité de la chloroindolénine 6 sera maintenant présenté :

Chauffée dans l'acide sulfurique dilué, cette chloroindolénine fournit, avec un rendement de 66 %, un dérivé auquel est attribuée la structure 23 d'un céto-ester à enchaînement tétrahydroquinoléine.

Le spectre ultra-violet, avec des maximums à 251 et 296 nm, est en accord avec la présence d'un tel chromophore.

Son spectre infra-rouge présente deux bandes carbonyle, à 1735 et 1750 cm^{-1}.

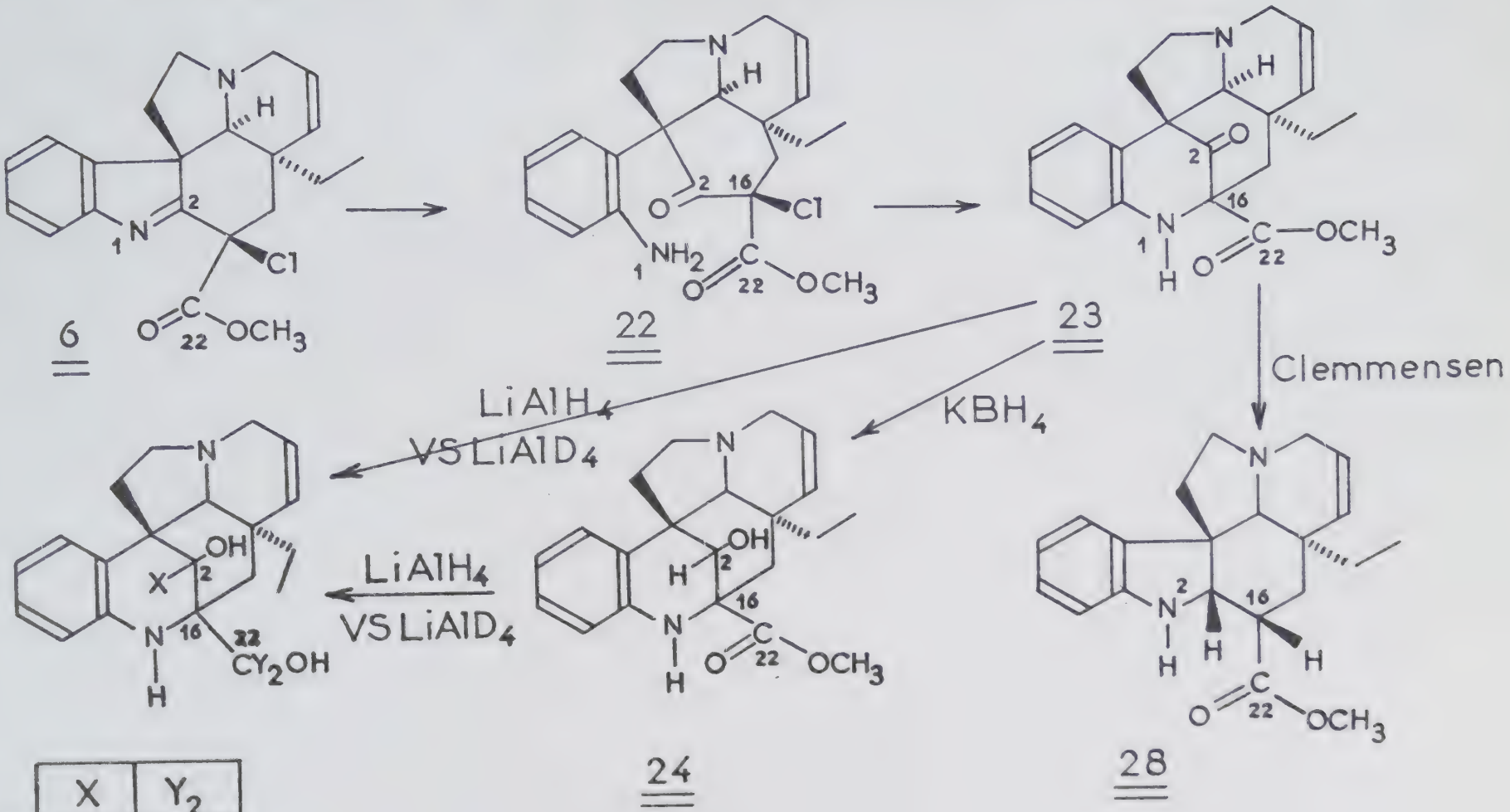
Le pic moléculaire, et la fragmentation en spectrométrie de masse s'accordent avec une telle structure.

La présence du groupement cétonique est précisée par la réduction au moyen de borohydrure de potassium dans des conditions ménagées, qui conduit à l'ester-alcool 24, tandis que l'hydrure d'aluminium-lithium fournit le diol 25, (d'ailleurs, ce même diol 25 est encore obtenu lorsque le céto-ester 23 est traité sans précautions par le borohydrure de potassium).

La réduction du céto-ester 23, et de l'alcool-ester 24 par le deutérure d'aluminium-lithium fournit respectivement les diols trideutéré 26 et di-deutéré 27, dont les spectres de R.M.N., comparés à ceux du diol non deutéré 25, permettent de repérer sans ambiguité les signaux correspondant au proton porté par C-2, et aux deux protons portés par C-22. Ces protons ne subissent aucun couplage, ce qui montre que dans le composé 23 le groupement ester est porté par un carbone tétrasubstitué, et que le groupement carbonyle est lui-même contigu à deux tels carbones tétrasubstitués.

Enfin, la réduction du céto-ester 23 dans les conditions de la réaction de Clemmensen engendre la dihydro-2,16 tabersonine 28, qui possède le squelette initial de l'alcaloïde. De tels réarrangements de β-amino-cétones soumises à la réaction de Clemmensen sont classiques.

ACTION DE H_2SO_4 DILUÉ SUR LA CHLOROINDOLÉNINE 6



	X	Y_2
25	H	H_2
26	D	D_2
27	H	D_2

TABLEAU VII

La formation du céto-ester 23 à partir de la chloroindolénine 6 s'interprête aisèment : ici la protonation de N_b en milieu acide s'oppose à la fragmentation rencontrée précédemment, et c'est la double liaison 1-2 qui s'ouvre pour former l'aniline substituée 22, qui n'est pas isolée. Une cyclisation avec départ d'acide chlorhydrique forme alors la tétrahydro-quinoléine 23.

C O N C L U S I O N S (Tableau VIII)

Ainsi, la tabersonine 5 se comporte effectivement comme une anilino-ènamine vis-à-vis de l'hypochlorite de tertiobutyle : ce réactif permet de préparer avec un excellent rendement la chloroindolénine 6.

Tout comme les chloroindolénines préparées à partir de composés indoliques, la chloroindolénine 6 se révèle extrêmement réactive, et subit aisément de nombreux réarrangements moléculaires :

- les alcools aliphatiques la transforment en les dérivés 7-11, qui possèdent le squelette de la vincadine et en les dérivés 12-13, présentant le squelette tétracyclique d'un azépinocarbazole.

- le tétrahydrofuranne aqueux conduit au composé 18, apparenté aux précédents, et, par une curieuse réaction réalisant la perte d'un carbone, au dérivé pentacyclique 21.

- l'acide sulfurique dilué provoque un réarrangement d'un type différent : la chloroindolénine 6 est transformée par ce réactif en la tétrahydroquinoléine 23.

Les structures de ces divers composés ont été établies par l'étude spectrale (IR, UV, RMN, masse) de nombreux dérivés ; de manière à ne pas surcharger le présent mémoire, seuls les résultats indispensables à la démonstration de ces structures ont été rapportés ici.

Certaines des transformations de la chloroindolénine 6 doivent être rapprochées de réactions observées par SCHMID et ses collaborateurs (12) lors de l'étude de la strychanone.

Il faut signaler que, à l'exclusion des dérivés 7-11, les squelettes des dérivés de la chloroindolénine 6 décrits dans le présent mémoire n'ont pas, actuellement, été rencontrés dans des substances naturelles ; il n'est pas impossible que de telles molécules soient, dans l'avenir, isolées d'un matériel végétal.

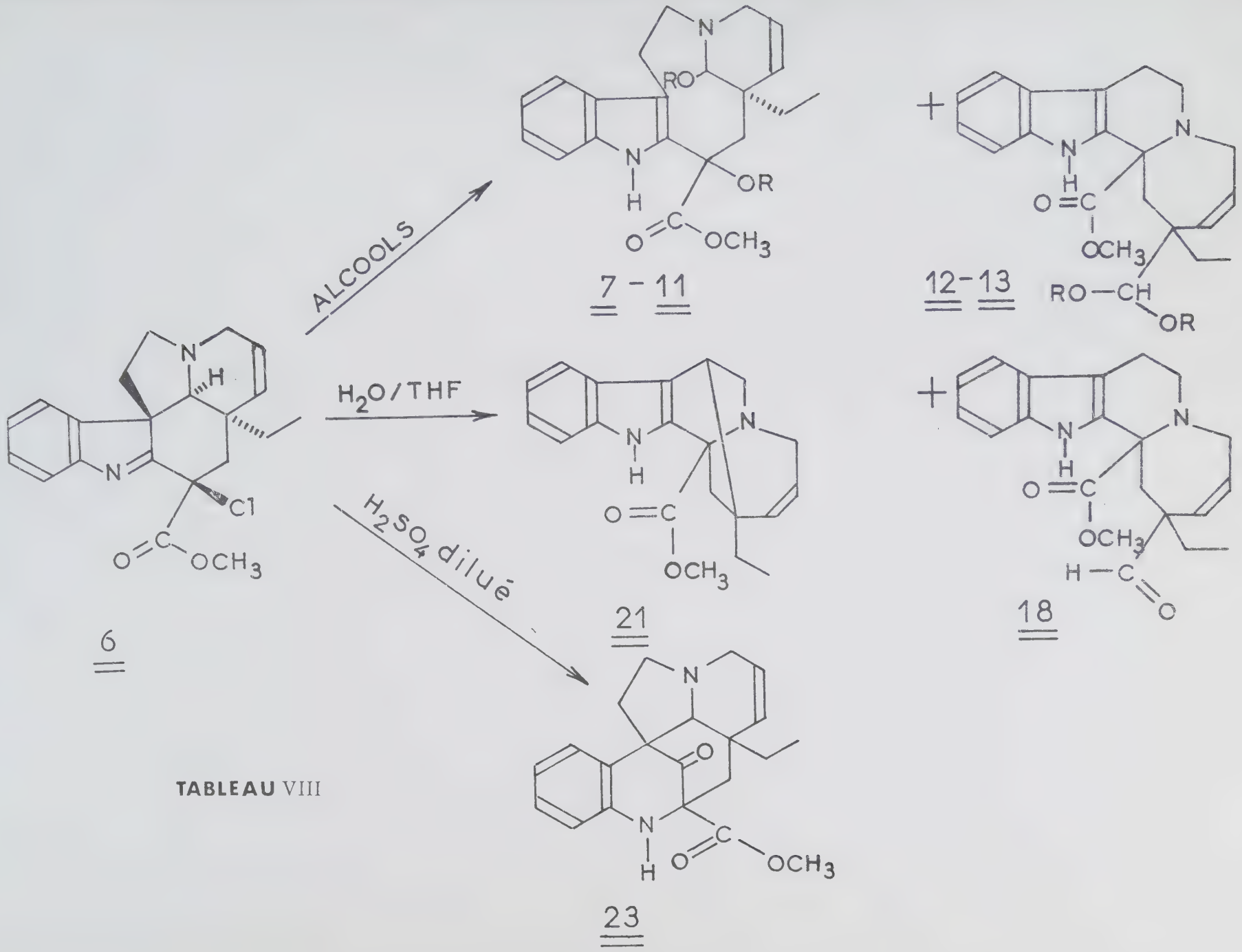


TABLEAU VIII

Remerciements : Nous adressons nos remerciements à Monsieur le Professeur GASTAMBIDE pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail. Nous assurons de notre reconnaissance Monsieur le Professeur CHUCHE, pour la détermination de spectres de résonance magnétique nucléaire, Monsieur le Professeur LEDOUBLE, Monsieur le Docteur B.C. DAS et Monsieur PANAS pour la détermination des spectres de masse, ainsi que nos camarades du Laboratoire pour l'aide qu'ils nous ont apportée au cours de ces recherches.

NOTES ET REFERENCES

(1) Ce travail fait partie de la Thèse de Doctorat és-Sciences Physiques de Christian PIERRON, devant être soutenue en Novembre 1970 devant la Faculté des Sciences de REIMS (N° C.N.R.S./A.O.5089)

(2) C. PIERRON, J. LÉVY et J. LE MEN, Tétr. Letters, à paraître

(3) C. PIERRON, J. LÉVY et J. LE MEN, Tétr. Letters, à paraître

(4) inter alia

a) R.L. HINMAN et J. LANG, Tetr. Letters, p. 12 (1960)

b) R.L. HINMAN et E.B. WHIPPLE, J. Am. Chem. Soc. 84, 2534 (1962)

(5) a) N. FINCH, C.W. GEMENDEN, I. HSIU-CHU HSU et W.I. TAYLOR, J. Am. Chem. Soc. 85, 1520 (1963)

b) L.J. DOLBY et S. SAKAI, J. Am. Chem. Soc. 86, 5362 (1964)

c) N. FINCH, C.W. GEMENDEN, I. HSIN-CHU HSU, A. KERR, G.A. SIM et W.I. TAYLOR, J. Am. Chem. Soc. 87, 2229 (1965)

d) J.L. POUSSET, J. POISSON, R.J.SHINE et M. SHAMMA, Bull. Soc. Chim. France, 2766 (1967)

e) M. SHAMMA, R.S. SHINE, I. KOMPIS, T. STICZAY, F. MORSING; J. POISSON et J.L. POUSSET, J. Am. Chem. Soc. 89, 1739 (1967

(6)a) W.O. GODTFREDSEN et S. VANGEDAL, Acta Chem. Scand. 10, 1414 (1956)

b) N. FINCH et W.I. TAYLOR, J. Am. Chem. Soc. 84, 1318 et 3871 (1962)

c) J. SHAVE Jr. et H. ZINNES, J. Am. Chem. Soc. 84, 1320 (1962)

d) H. ZINNES et J. SHAVEL Jr, J. Org. Chem. 31, 1765 (1966)

(7)W.D. von PHILIPSBORN, Inaugural Dissertation, Juris-Verlag, Zürich, 1956 et loc. cit.

(8)a) M.-M. JANOT, H. POURRAT et J. LE MEN, Bull. Soc. Chim.France p. 707 (1954)

b) M. PLAT, J. LE MEN, M.-M.JANOT, J.M. WILSON, H. BUDZIKIEWIEZ L.J. DURHAM, Y. NAKAGAWA et C. DJERASSI, Tetr. Letters p. 371 (1962)

(9) J. MOKRY, I. KOMPIS, L. DUBRAKOVA et P. SEFCOVIC Tetr. Letters, p. 1185 (1962)

(10) G.F. SMITH et J.T. WROEBEL, J. Chem. Soc. p. 792 (1960)

(11) L. OLIVIER, F. QUIRIN, P. MAUPÉRIN, J. LÉVY et J. LE MEN, C.R. Acad. Sc. PARIS 270, 1667 (1970)

(12) a) C.WEISSMANN,O.HESMAT,K.BERNAUER et P.KARRER,Helv.Chim.Acta, 43,1165 (1960)

b) C.WEISSMANN,H.SCHMID et P.KARRER,Helv.Chim.Acta, 43,2201 (1960)

c) C.WEISSMANN,H.SCHMID et P.KARRER,Helv.Chim.Acta, 45, 62 (1962).